

BAB I

PENDAHULUAN

A. Latar Belakang Masalah

Penyakit Jantung Koroner (PJK) atau penyakit kardiovaskuler saat ini merupakan salah satu penyebab utama dan pertama kematian di negara maju dan berkembang, termasuk Indonesia (Muchid dan Panjaitan, 2006). Lebih dari 80% kematian akibat penyakit kardiovaskuler terjadi di negara berpendapatan rendah dan menengah, dan semakin banyak menimpa populasi usia dibawah 60 tahun, yaitu usia produktif. Kondisi ini tentu berdampak buruk terhadap perekonomian negara-negara tersebut (Rilantono, 2012). Di Indonesia dilaporkan PJK (yang dikelompokkan menjadi penyakit sistem sirkulasi) merupakan penyebab utama dan pertama dari seluruh kematian, yakni sebesar 26,4%. Angka ini empat kali lebih tinggi dari angka kematian yang disebabkan oleh kanker (6%). Dengan kata lain, lebih kurang satu di antara empat orang yang meninggal di Indonesia adalah akibat PJK. Berbagai faktor risiko mempunyai peran penting timbulnya PJK mulai dari aspek metabolik, hemostasis, imunologi, infeksi, dan banyak faktor lain yang saling terkait (Muchid dan Panjaitan, 2006).

Berdasarkan laporan *World Health Organization* (WHO) tahun 2005, dari 58 juta kematian di dunia, 17,5 juta (30%), di antaranya disebabkan oleh penyakit jantung dan pembuluh darah, terutama oleh serangan jantung (7,6 juta) dan stroke (5,7 juta). Hasil Riskesdas tahun 2007 memperlihatkan bahwa prevalensi beberapa penyakit jantung sebesar 7,2% dan stroke 8,3% per penduduk, serta menunjukkan prevalensi beberapa faktor risiko penyakit jantung dan pembuluh darah, seperti berat badan berlebih atau obesitas (obesitas umum) 19,1% per penduduk, obesitas sentral 18,8% per penduduk, diabetes mellitus 5,7% per penduduk, sering makan makanan asin 24,5% per penduduk, sering makan makanan berlemak (tinggi lemak) 12,8% per penduduk, kurang makan sayur dan buah 93,6% per penduduk, kurang aktivitas fisik 48,2% per penduduk, gangguan

mental emosional 11,6% per penduduk, perokok setiap hari 23,7% per penduduk dan konsumsi alkohol 4,6% per penduduk.

Menurut Pratiwi (2009), pasien PJK di RSUD Moewardi tahun yang mendapatkan terapi obat jantung koroner mengalami tepat obat sebanyak 100%, pasien yang mengalami tepat pasien sebanyak 85,88%, pasien yang mengalami tepat dosis sebanyak 56,44%.

Tujuan utama dari pengobatan yaitu menghilangkan rasa sakit pasien dan mengusahakan memperkecil resiko dari komplikasi yang dapat menyebabkan kematian. Penyakit jantung koroner sebenarnya tidak dapat disembuhkan tapi harus senantiasa dikontrol (Majid, 2007). Sebagian besar bentuk penyakit jantung adalah kronis, pemberian obat umumnya berjangka panjang, meskipun obat-obat itu berguna tetapi juga memberikan efek samping (Soeharto, 2001). Pengobatan penyakit jantung koroner dimaksudkan tidak sekedar mengurangi atau bahkan menghilangkan keluhan, yang paling penting adalah memelihara fungsi jantung sehingga harapan hidup akan meningkat (Yahya, 2010).

Obat berperan sangat penting dalam pelayanan kesehatan. Penanganan dan pencegahan berbagai penyakit tidak dapat dilepaskan dari tindakan terapi dengan obat atau farmakoterapi. Obat harus selalu digunakan secara benar agar memberikan manfaat klinik yang optimal (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2000). Pengobatan merupakan suatu hal yang penting, namun jenis dan takaran yang salah justru bisa membahayakan. Pasien sedapat mungkin mengetahui efek samping obat sebelum menyetujui penggunaan obat yang digunakan oleh dokter. Banyak dokter memiliki kebijakan untuk menerangkan manfaat maupun akibat samping dari suatu obat sebelum menuliskan resep (Soeharto, 2004). Penggunaan obat yang tidak tepat, tidak efektif, tidak aman dan juga tidak ekonomis (tidak rasional), saat ini menjadi masalah tersendiri dalam pelayanan kesehatan (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2000). Banyak penderita serangan jantung yang kembali ke rumah setelah perawatan beberapa hari, sebagian perlu perawatan berminggu-minggu sebelum dipulangkan karena fungsi jantung sudah menurun. Di antara penderita serangan jantung itu, ada pula yang tidak dapat diselamatkan (Yahya, 2010).

Adanya keterkaitan penyakit jantung koroner dengan faktor resiko dan penyakit penyerta lain seperti DM dan hipertensi, serta adanya kemungkinan perkembangan iskemik menjadi infark menyebabkan kompleksnya terapi yang diberikan. Oleh karena itu, pemilihan jenis obat akan sangat menentukan kualitas penggunaan obat dalam pemilihan terapi. Obat berperan sangat penting dalam pelayanan kesehatan. Berbagai pilihan obat saat ini tersedia, sehingga diperlukan pertimbangan-pertimbangan yang cermat dalam memilih obat untuk suatu penyakit. Terlalu banyaknya jenis obat yang tersedia dapat memberikan masalah tersendiri dalam praktik, terutama menyangkut pemilihan dan penggunaan obat secara benar dan aman (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2000). Dari uraian di atas mendorong peneliti untuk melakukan evaluasi pola persepsian obat pada penderita jantung koroner.

Penelitian ini dilakukan untuk mengevaluasi pola penggunaan obat pada penderita penyakit jantung koroner berdasarkan *evidence-based medicine*. *Evidence-based medicine* merupakan pendekatan medik berdasarkan bukti-bukti ilmiah terkini yang sudah diteliti untuk kepentingan pelayanan kesehatan pasien (penggabungan dari kemampuan dan pengalaman dengan bukti-bukti ilmiah terkini yang terpercaya). Rumah Sakit Umum Daerah Kudus merupakan rumah sakit tipe B yaitu Rumah Sakit rujukan tertinggi untuk masyarakat Kudus pada khususnya di dalam dan di luar Kudus pada umumnya. Semoga penelitian ini memperoleh hasil yang maksimal.

B. Perumusan Masalah

Berdasarkan uraian latar belakang dapat dirumuskan permasalahan sebagai berikut: Apakah pola persepsian obat pada penderita penyakit jantung koroner yang dirawat inap di RSUD Kudus tahun 2012 sudah tepat berdasarkan *evidence-based medicine*?

C. Tujuan Penelitian

Penelitian ini bertujuan untuk mengetahui pola persepan obat pada penderita penyakit jantung koroner di RSUD Kudus tahun 2012 berdasarkan *evidence-based medicine*.

D. Tinjauan Pustaka

1. Jantung Koroner

a. Definisi

Menurut Kasron (2012), penyakit jantung koroner adalah jenis penyakit yang banyak menyerang penduduk Indonesia. Kondisi ini terjadi akibat penyempitan/penyumbatan di dinding nadi koroner karena adanya endapan lemak dan kolesterol sehingga mengakibatkan suplai darah ke jantung menjadi terganggu. Perubahan pola hidup, pola makan, dan stress juga dapat mengakibatkan terjadinya penyakit jantung koroner.

b. Etiologi

Iskemik jantung akut disebabkan oleh ketidakseimbangan antara kebutuhan O₂ oleh miokardium dan suplai darah arteri. Pada angina pectoris, iskemik menghilang tanpa terjadi nekrosis miokardium. Pada *Acute Myocard Infarct* (AMI), nekrosis miokardium biasanya disebabkan oleh sumbatan arteri koroner yang mengalami aterosklerosis oleh trombus (Bresler dan Sternbach, 2007).

Penyebab terjadinya penyakit kardiovaskuler pada prinsipnya disebabkan oleh 2 faktor utama:

1) Aterosklerosis

Aterosklerosis merupakan penyakit pada arteri yang lebih besar. Aterosklerosis dimulai saat masa kanak-kanak dengan akumulasi lipid yang terlokalisasi dalam intima arteri, yang disebut *fatty streak* (garis-garis lemak). Sampai dengan usia paruh baya beberapa *fatty streak* ini berkembang menjadi plak aterosklerosis, lesi fokal dimana dinding arteri jelas abnormal. Plak mungkin berukuran beberapa sentimeter, dan paling umum terdapat di dalam aorta, arteri koronaria dan arteri karotis interna (Aaronson and Ward, 2007).

2) Trombosis

Trombosis merupakan aktivasi hemostatis yang tidak tepat, dengan bekuan (trombus) yang terbentuk di dalam pembuluh darah. Bila trombus lepas, maka bekuan tersebut dapat terbawa di dalam darah sebagai embolus, dan memblokir pembuluh darah aliran bawah sehingga menyebabkan *infark* (Aaronson and Ward, 2007).

c. Patofisiologi

Beberapa tahapan terjadinya penyakit jantung koroner:

1) Angina pektoris stabil

Angina stabil didefinisikan sebagai durasi dada pendek dan / atau ketidaknyamanan lengan yang menunjukkan tidak ada perubahan dalam 60 hari terakhir di frekuensi, durasi, atau penyebab pemicu. Paling sering rasa sakit kurang dari 10 menit, dan jarang sampai 15 menit; ringan sampai sedang ketidaknyamanan lega dalam 1 sampai 10 menit dengan penghentian aktivitas pencetus atau penggunaan nitrogliserin *sublingual* (Chilton, 2008).

2) Angina Prinzmetal

Ketidaknyamanan dada khas yang terjadi pada saat istirahat atau membangunkan pasien pada saat tidur. Gejala ini bisa disertai dengan palpitasi atau sesak napas berat dan menakutkan (Chilton, 2008).

3) Sindrom koroner akut (SKA)

SKA merupakan salah satu bentuk manifestasi klinis dari PJK akibat utama dari proses aterosklerosis selain stroke iskemik serta *Peripheral Arterial Disease* (PAD). Aterosklerosis merupakan suatu penyakit kronik dengan proses yang sangat kompleks dan multifaktor serta saling terkait (Muchid dan Panjaitan, 2006).

d. Gejala Umum

Sumber rasa sakit di dada berasal dari pembuluh koroner yang menyempit atau tersumbat. Rasa sakit tidak enak di dada bagian tengah adalah keluhan klasik penderita penyempitan pembuluh darah koroner. Kondisi yang perlu diwaspadai adalah jika rasa sakit di dada muncul mendadak dengan keluarnya keringat dingin lebih dari 20 menit serta tidak berkurang dengan

istirahat. Serangan jantung terjadi apabila pembuluh darah koroner tiba-tiba menyempit parah atau tersumbat total. Sebagian penderita PJK mengeluh rasa tidak nyaman di ulu hati, sesak nafas, dan mengeluh rasa lemas bahkan pingsan (Yahya, 2010).

e. Faktor Risiko

Aterosklerosis baru menimbulkan gejala klinis pada jangka panjang. Masa ini disebabkan karena proses penebalan berlangsung sangat lambat, sampai puluhan tahun, lazimnya keluhan baru muncul di atas usia 50 tahun. Oleh karena itu penanggulangannya kini ditekankan pada tindakan prevensi dengan menghindari faktor-faktor risiko yang dapat mempercepat terjadinya aterosklerosis dan akibatnya (Tjay dan Rahardja, 2002)

Faktor-faktor resiko dibagi menjadi 2, yaitu faktor yang dapat diubah dan faktor yang tidak dapat diubah :

1) Faktor Resiko yang dapat diubah :

a) Hipertensi

Tekanan darah yang terus meningkat dalam jangka waktu panjang akan mengganggu fungsi endotel, sel-sel pelapis dinding dalam pembuluh darah (termasuk pembuluh koroner). Disfungsi endotel ini mengawali proses pembentukan kerak yang dapat mempersempit liang koroner. Pengidap hipertensi beresiko dua kali lipat menderita penyakit jantung koroner. Resiko jantung menjadi berlipat ganda apabila penderita hipertensi juga menderita DM, hiperkolesterol, atau terbiasa merokok (Yahya, 2010).

b) Diabetes Mellitus

Diabetes Mellitus (DM) adalah kumpulan gejala akibat peningkatan kadar gula darah (glukosa) akibat kekurangan hormon insulin baik absolut atau relatif. Berdasarkan penelitian Framingham, satu dari dua orang penderita DM akan mengalami kerusakan pembuluh darah dan serangan jantung (Kemenkes, 2009).

c) Merokok

Sekitar 24% kematian akibat PJK pada laki-laki dan 11% pada perempuan disebabkan kebiasaan merokok. Pasien yang berhenti merokok akan menurunkan angka kematian dan infark dalam 1 tahun pertama (Muchid dan Panjaitan, 2006).

d) Hiperkolesterolemia

Hiperkolesterolemia merupakan masalah yang cukup penting. Kadar kolesterol darah dipengaruhi oleh susunan makanan sehari-hari yang masuk dalam tubuh (diet). Beberapa parameter yang dipakai untuk mengetahui adanya resiko PJK dan hubungannya dengan adanya kolesterol darah yaitu kolesterol total, HDL kolesterol serta kadar LDL kolesterol (Kemenkes, 2009).

e) Obesitas

Distribusi lemak tubuh berperan penting dalam peningkatan faktor resiko penyakit jantung. Penumpukan lemak di bagian sentral tubuh akan meningkatkan resiko penyakit jantung (Kemenkes, 2009). Obesitas memaksa jantung bekerja lebih keras. Obesitas menyebabkan bertambahnya volume darah dan perluasan sistem sirkulasi sehingga berkorelasi terhadap tekanan darah sistolik (Soeharto, 2001).

f) Inaktivitas fisik

Beberapa studi menunjukkan adanya hubungan antara aktivitas fisik dengan penyakit jantung. Aktivitas fisik akan memperbaiki sistem kerja jantung dengan meningkatkan efisiensi kerja jantung, mengurangi keluhan nyeri dada, melebarkan pembuluh darah, membuat *kolateral* bila sudah ada penyempitan pembuluh darah koroner dan mencegah timbulnya penggumpalan darah (Kemenkes, 2009).

g) Pola makan

Perubahan pola makan pada dewasa ini mengarah ke sajian siap santap yang tidak sehat dan tidak seimbang karena mengandung kalori, lemak, protein, dan garam tinggi tetapi rendah serat pangan. Jenis makanan ini membawa konsekuensi terhadap perubahan status gizi menuju gizi lebih (kelebihan berat badan tingkat ringan/lebih) dan obesitas (kelebihan berat badan tingkat berat) yang memicu berkembangnya penyakit jantung dan pembuluh darah, khususnya penyakit jantung koroner (Kemenkes, 2009).

h) Konsumsi minuman alkohol

Minuman beralkohol dapat menghambat proses penyerapan zat gizi dan menghilangkan zat-zat gizi dari makanan yang dikonsumsi yang penting bagi

tubuh, sehingga menyebabkan peminum alkohol dapat menderita kurang gizi (Kemenkes, 2009).

2) Faktor Resiko yang tidak dapat diubah :

a) Jenis kelamin,

Laki-laki mempunyai resiko PJK dua kali lebih tinggi dibandingkan dengan perempuan, kondisi ini terjadi hampir 10 tahun lebih dini (Brown, 2006).

b) Riwayat keluarga

Adanya riwayat keluarga dekat yang terkena PJK meningkatkan resiko penyakit jantung 2x lebih besar (Kemenkes, 2009). Riwayat jantung koroner pada keluarga meningkatkan kemungkinan timbulnya aterosklerosis prematur (Brown, 2006).

c) Umur

Kerentanan terhadap penyakit jantung koroner meningkat seiring bertambahnya usia. Namun dengan demikian jarang timbul penyakit serius sebelum usia 40 tahun, sedangkan dari usia 40 hingga 60 tahun, insidensi MI meningkat lima kali lipat. Hal ini terjadi akibat adanya pengendapan aterosklerosis pada arteri koroner (Brown, 2006).

f. Diagnosis

Langkah dalam pengobatan penyakit jantung koroner adalah penetapan diagnosis pasti, apabila diagnosis PJK telah dibuat maka penderitanya mempunyai kemungkinan akan dapat mengalami kematian mendadak. Dokter harus memilih pemeriksaan apa saja yang perlu dilakukan terhadap penderita untuk mencapai ketepatan diagnostik yang maksimal dengan resiko dan biaya yang seminimal mungkin. Berikut ini cara-cara diagnosis PJK :

1) Anamnesis

Anamnesis merupakan hal utama yang harus dilaksanakan karena 80% diagnosis masalah klien dapat ditegakkan dari anamnesis yang cermat dan teratur (Muttaqin, 2009).

2) Pemeriksaan fisik

Pemeriksaan fisik yang dapat digunakan sebagai acuan pada PJK adalah denyut jantung, tekanan darah, suhu tubuh dan kecepatan respirasi (Majid, 2007).

3) Pemeriksaan jantung *non-invasive*

Elektrokardiografi (EKG) ialah sarana diagnosis yang penting untuk penyakit jantung koroner. EKG dapat mendiagnosis kelainan miokard yang disebabkan oleh terganggunya aliran koroner (Pratanu dan Harun, 2006).

4) Pemeriksaan *invasive* menentukan anatomi koroner

Arteriografi koroner yaitu untuk menentukan letak dan beratnya stenosis dari pembuluh darah koroner. Dengan arteriografi koroner, lokasi, beratnya, dan morfologi tempat penyempitan dapat dianalisis dengan baik, dan hasilnya penting untuk menentukan apakah pasien membutuhkan bedah pintas atau tindakan intervensi dengan memakai dasar kateter (Trisnohadi, 2006).

5) Foto *rontgen* dada

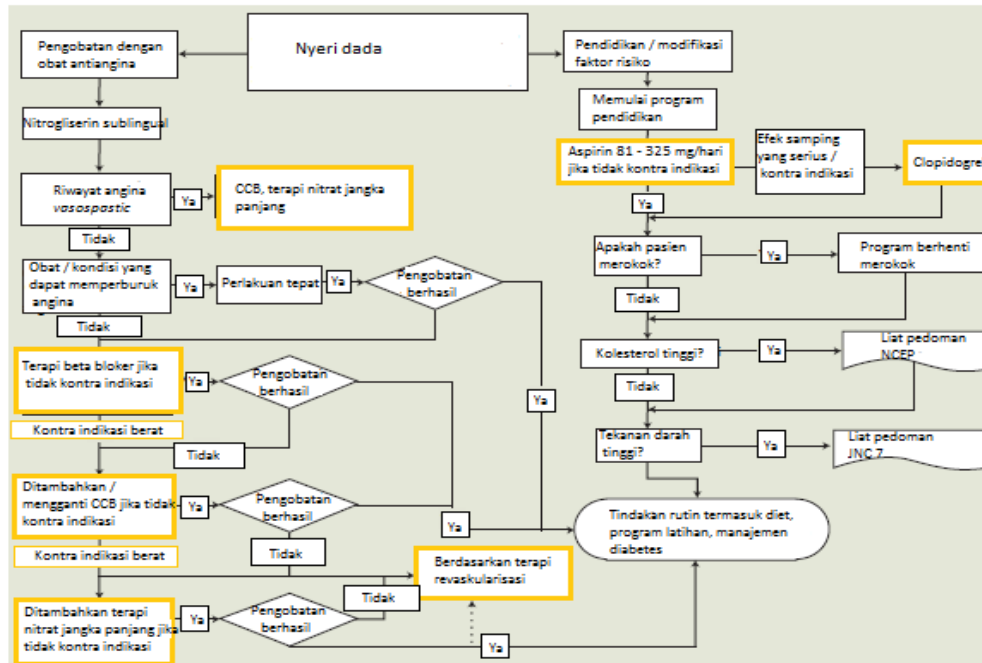
Kardiomegali secara keseluruhan dapat ditentukan dengan akurat pada penampakan frontal dengan mencatat apakah diameter jantung melebihi setengah diameter toraks atau tidak. Kardiomegali paling sering terlihat karena kardiomiopati iskemik yang mengikuti infark miokard (Alwi, 2006).

2. Penatalaksanaan Terapi

Terapi didasarkan pada pengetahuan tentang mekanisme, manifestasi klinis, perjalanan alamiah dan patologis baik dari sisi selular, anatomis dan fisiologis dari kasus SKA yang hendak diobati dan pengertian yang mendalam, luas serta profesional tentang farmakologi obat yang akan digunakan (Muchid dan Panjaitan, 2006).

Tujuan terapi adalah untuk mengurangi iskemia dan mencegah terjadinya kemungkinan yang lebih buruk, seperti *infark miokard* atau kematian. Pada keadaan ini, obat-obat anti iskemik mulai diberikan bersamaan sambil merencanakan strategi pengobatan definitif. Terapi anti iskemik termasuk; penderita dirawat dengan tirah baring dengan monitoring EKG kontinyu untuk iskemik yang masih berlanjut dan direksi aritmia bagi pasien-pasien dengan risiko tinggi. Oksigen harus diberikan pada semua pasien untuk mempertahankan saturasi $O_2 > 90\%$. ACC/AHA dalam pedoman merekomendasikan, terapi awal untuk SKA ialah pemberian aspirin, klopidoogrel, dan heparin atau *low molecular weight heparin*, penyekat beta dan nitrat. Lalu dilakukan penilaian risiko dengan

melihat keadaan klinis, EKG dan laboratorium. Sedangkan penggunaan jangka panjang digunakan formula terapi berupa aspirin, penyekat beta, ACE-Inhibitor, dan Statin. Berikut algoritme terapi untuk PJK :



Gambar 1. Algoritme terapi pada pasien penyakit jantung koroner (Muchid dan Panjaitan, 2006).

Obat yang disarankan untuk penderita PJK dalam Buku *Pharmaceutical Care* untuk pasien Penyakit Jantung Koroner oleh Muchid dan Panjaitan (2006), adalah :

a. Golongan nitrat

Nitrat mengurangi kebutuhan oksigen dan meningkatkan suplai oksigen. Nitrat I.V harus diberikan pada pasien yang masih mengalami nyeri dada setelah pemberian 3 tablet nitrat *sublingual* (bila tidak ada kontra indikasi seperti penggunaan sildenafil dalam 24 jam terakhir). Dosis nitrat diberikan 5 mg *sublingual* dapat diulang tiga kali sehari (Muchid dan Panjaitan, 2006).

Pada pasien dengan normotensi, tekanan darah sistolik tidak boleh turun di bawah 110 mmHg, sedangkan pada pasien hipertensi, tekanan darah rerata tidak boleh turun > 25%. Nitrat oral dapat diberikan setelah 12-24 jam periode bebas nyeri. *Rebound angina* dapat terjadi bila nitrat dihentikan secara mendadak. Efek

anti-iskemik nitrat yaitu menurut kebutuhan oksigen miokard karena penurunan *pre-load* dan *after-load*, efek vasodilatasi sedang, meningkatkan aliran darah *kolateral*, menurunkan kecenderungan *vasospasme*, serta potensial dapat menghambat agregasi trombosit (Muchid dan Panjaitan, 2006).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Garcia *et al* (1999), telah membuktikan bahwa nitrogliserin intravena menguntungkan pada pasien dengan gagal jantung, hipertensi, atau gejala yang kurang cocok dengan nitrogliserin *sublingual* dan administrasi *beta blocker*. Pasien yang membutuhkan nitrogliserin intravena lebih dari 24 jam mungkin memerlukan infus yang cukup banyak agar terapi berhasil. Nitrat topikal atau oral merupakan alternatif yang dapat diberikan untuk pasien yang tidak memiliki *refraktori* atau iskemia berulang. Nitrat memiliki efek samping yaitu sakit kepala dan hipotensi. Nitrat tidak boleh diberikan pada pasien dengan hipotensi dan diberikan secara hati-hati pada pasien dengan *infark* ventrikel kanan. Dari 425 pasien yang diteliti, ditemukan 228 pasien (53,6%) menderita angina pectoris tidak stabil dan 24,7% dengan kenaikan ST. Hasil penelitian tersebut menunjukkan bahwa penggunaan nitrat mengurangi kejadian angina sebesar 48,2% (Garcia *et al.*, 1999).

b. Golongan Penyekat- β (*beta blocker*)

Penyekat- β jelas sudah terbukti menurunkan angka kematian pasien *infark* jantung dan hal ini terutama karena penyekat- β menurunkan kebutuhan oksigen miokard. Penyekat- β secara kompetitif menghambat efek katekolamin pada reseptor beta. Penyekat beta mengurangi konsumsi oksigen miokard melalui pengurangan kontraktilitas miokard, denyut jantung (laju sinus), konduksi AV dan tekanan darah sistolik. Bila tidak ada kontraindikasi, pemberian penyekat beta harus dimulai segera. Penyekat beta tanpa aktivitas simpatomimetik lebih disukai, seperti metoprolol, atenolol, esmolol atau bisoprolol. Kontraindikasi penyekat beta adalah blok AV derajat 2 atau 3, asma, gagal jantung yang dalam keadaan dekompensasi dan penyakit arteri perifer yang berat (Muchid dan Panjaitan, 2006).

Terapi oral ditujukan untuk mencapai target denyut jantung 50-60/ menit (Muchid dan Panjaitan, 2006). Dosis *beta blocker* untuk propranolol 120-480/hari atau 3x sehari 10-40mg dan bisoprolol 1x sehari 10-40mg (Lacy *et al*, 2008).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kontos *et al* (2011), telah membuktikan bahwa *beta blocker* mengurangi denyut jantung, kontraktilitas, dan tekanan darah. *Beta blocker* tanpa peningkatan aktivitas simpatomimetik harus diberikan secara oral dengan tidak adanya kontraindikasi (Kontos *et al.*, 2011).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Dargie *et al* (2001) bahwa *beta blocker* harus digunakan secara hati-hati dengan ACE *inhibitor* atau Angiotensin-Receptor Blockers (ARB) pada pasien dengan gagal jantung dan gagal jantung dekomposisi (Dargie, 2001). Penelitian dari McMurray *et al* (2005) bahwa *beta blocker* tanpa aktivitas simpatomimetik intrinsik harus digunakan terutama *beta-blocker* seperti metoprolol suksinat, bisoprolol atau carvedilol dan alpha-1 bloker agar kejadian kematian berkurang pada pasien dengan gagal jantung dan disfungsi sistolik. Penggunaan *beta blocker* tidak cocok pada pasien COPD atau riwayat asma. *Beta-blocker* dapat menyebabkan bronkospasme yang dapat diturunkan dengan memulai pemberian *beta-blocker* dengan dosis lebih rendah dan dititiasi secara perlahan. Hasil dari 2.877 pasien yang terdaftar dalam *Beta Blocker Heart Attack Trial* menunjukkan bahwa 75% dari pasien tersebut telah dilakukan penelitian dan pasien dibagi menjadi tiga kelompok. Kelompok 1 meliputi 774 pasien dibagi secara acak (392 plasebo dan 382 propranolol) tanpa depresi segmen ST, kelompok 2 1.447 pasien (713 plasebo dan 734 propranolol) dengan ST-segmen depresi saat masuk atau pada saat pengacakan (diberi label sebagai *transient*) dan kelompok 3 meliputi 656 pasien (339 plasebo dan 317 propranolol) yang memiliki elektrokardiografi ST-segmen depresi pada saat pengacakan (diberi label persisten). Kematian mendadak pada kelompok plasebo adalah 9,7% dibandingkan dengan kelompok propranolol sebesar 4,7% ($p = 0,012$). Hasil disesuaikan untuk semua variabel dengan nilai $p < 0,25$, menunjukkan risiko relatif angka kematian secara keseluruhan dan risiko relatif kematian mendadak masing-masing 2,13 untuk kelompok plasebo dan 2,56 untuk kelompok propranolol. Pasien dengan ST-segmen depresi memperoleh

manfaat dari propranolol yaitu kejadian kematian per 1.000 orang/tahun berkurang sebesar 47,2% (McMurray *et al.*, 2005).

c. Golongan antagonis Kalsium

Antagonis Kalsium menghambat kontraksi miokard dan otot polos pembuluh darah, menghambat konduksi AV dan depresi nodus SA. Efek vasodilatasi, inotropik, blok AV dan depresiasi nodus SA bervariasi pada antagonis Kalsium yang berbeda (Muchid dan Panjaitan, 2006). Dosis untuk antagonis Kalsium adalah nifedipin 1x 5-10mg, diltiazem 3x 30-60mg dan verapamil 3x 40-80mg (Lacy *et al.*, 2008).

CCB (*Calcium Channel Blocker*) termasuk dihidropiridin dan non-dihidropiridin. Dihidropiridin (nifedipin dan amlodipin) menghasilkan vasodilatasi perifer dan memiliki sedikit efek pada kontraktilitas, konduksi atrioventrikular, dan detak jantung. Sedangkan para non-dihidropiridin (diltiazem dan verapamil) memiliki inotropik negatif, kronotropik negatif dan efek dromotropik. CCB juga mengurangi iskemia karena CAD (*Coronary Artery Disease*) dengan menurunkan denyut jantung dan tekanan darah. Verapamil mungkin bermanfaat dalam mengurangi kematian setelah AMI pada pasien hipertensi dan gagal jantung yang dapat menerima *inhibitor* ACE. Penggunaan dalam jangka lama berguna pada pasien yang lebih tua (Qaseem *et al.*, 2010).

Penyelidikan meta-analisis oleh Qaseem *et al.* (2010) bahwa terapi nifedipin pada angina pektoris tidak stabil terbukti tidak menurunkan kejadian *infark* jantung atau kematian. Pada pasien yang sebelumnya tidak mendapat obat penyekat- β , pemberian nifedipin dapat menaikkan risiko *infark* jantung atau angina sebesar 16%, sedangkan kombinasi metoprolol dan nifedipin menurunkan risiko *infark* jantung atau angina sebesar 20%. Penggunaan monoterapi nifedipin dapat menaikkan risiko kematian karena dapat menyebabkan refleksi takikardi dan menaikkan kebutuhan oksigen miokard. Disamping itu nifedipin dapat menurunkan frekuensi jantung, menurunkan kontraktilitas jantung, serta menurunkan *afterload* (Qaseem *et al.*, 2010).

Berbeda dengan monoterapi nifedipin, terapi diltiazem dan verapamil dapat menurunkan mortalitas dan *reinfark* pada pasien SKA serta penurunan

kejadian kematian dan *reinfark* sebesar 30% pada pasien yang mendapat diltiazem selama 25 bulan (Qaseem *et al.*, 2010).

d. Anti platelet

Aspirin (asam asetilsalisilat) adalah obat antiplatelet yang paling penting. Obat ini secara ireversibel menghambat enzim siklooksigenase (COX), enzim pertama pada urutan reaksi yang menyebabkan pembentukan tromboksan dan prostasiklin.

Klopidogrel berguna untuk pasien yang tidak dapat mentoleransi aspirin dan mencegah trombus pada *stent* arteri koroner. Pengobatan jangka panjang dengan klopidogrel ditambah aspirin bermanfaat pada sindrom koroner akut (Aaronson and Ward, 2007).

Pada pasien dengan angina tidak stabil atau yang mengalami angioplasti beresiko tinggi, blokade GPIIb/IIIa dengan aspirin dan heparin secara signifikan menurunkan kejadian kematian dalam jangka pendek, *infark* miokard, dan kebutuhan revaskularisasi (dengan mengembalikan aliran darah ke otot jantung dengan kateter balon-tip atau operasi *bypass* tergantung pada beberapa faktor dari pasien) (Aaronson and Ward, 2007). Dosis klopidogrel adalah 75 mg satu kali sehari (Muchid dan Panjaitan, 2006).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Yusuf *et al* (2001) bahwa Aspirin merupakan terapi lini pertama pada pasien dengan SKA serta mengurangi kejadian *infark* miokard berulang dan kematian. Dosis tinggi aspirin (≥ 160 mg) dibandingkan dengan dosis rendah (< 160 mg) dikaitkan dengan peningkatan risiko perdarahan dan tidak ada hasil yang lebih baik (Yusuf *et al.*, 2001).

Pemberian aspirin lebih baik jika hanya diberikan sendiri (tidak dikombinasikan) dalam mengurangi kejadian kematian jantung. Ada sedikit peningkatan perdarahan dengan pemberian klopidogrel. Bila mungkin, menghentikan klopidogrel minimal 5 hari sebelum operasi. Metode dan hasil pasien (n=12.562) secara acak dalam waktu 24 jam setelah timbulnya gejala untuk menerima klopidogrel 75-300 mg/hari. Dampak dari klopidogrel dibandingkan dengan plasebo pada tingkat hasil primer adalah sebagai berikut : kelompok TIMI (*Thrombolysis in Myocardial Infarction*) (skor 0 sampai 2) = 4,1% versus 5,7%

(risiko relatif (RR) = 0,71, batas kepercayaan 95% = 0,52-0,97, P = 0,04), kelompok risiko menengah (skor 3 sampai 4) = 9,8% *versus* 11,4% (RR = 0,85, batas kepercayaan 95% = 0,74-0,98, P = 0,03), dan kelompok risiko tinggi (skor 5 sampai 7) = 15,9% *versus* 20,7% (RR = 0,73, batas kepercayaan 95% = 0,60-0,90, P = 0,004). Manfaat klopidoogrel dikelompokkan berdasarkan skor risiko (TIMI) (Yusuf *et al.*, 2001).

e. Penghambat Enzim Konversi Angiotensin (ACE-I)

Angiotensin bekerja sebagai hormon sistemik, hormon lokal jaringan, dan sebagai neurohormonal susunan saraf pusat. Penghambat ACE bekerja dengan cara menghambat enzim ACE secara kompetitif melalui ikatan pada enzim katalisis aktif tersebut, dengan demikian akan terjadi hambatan perubahan angiotensin I menjadi angiotensin II. Hambatan tersebut selain terjadi pada sirkulasi sistemik juga terjadi pada ACE jaringan yang dihasilkan oleh sel-sel endotel jantung, ginjal, otak kelenjar adrenal serta berperan dalam menghambat degradasi bradikinin, yang merupakan vasodilator (Muchid dan Panjaitan, 2006).

Secara garis besar obat penghambat ACE mempunyai efek kardioprotektif dan vaskuloprotektif terhadap jantung dan vaskuler. Efeknya dapat menurunkan *after-load* dan *pre-load*, menurunkan massa ventrikel kiri, menurunkan stimulasi simpatis, serta menyeimbangkan kebutuhan dan suplai oksigen (Muchid dan Panjaitan, 2006). Dosis untuk kaptopril 6,25-12,5 mg 3x sehari, ramipril 2,5-5mg 2x sehari, dan lisinopril 2,5-10 mg 1x sehari (Lacy *et al*, 2008).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Kaul *et al* (2013) bahwa ACE *inhibitor* mengurangi kematian pada pasien dengan *infark* miokard. Pada pasien dengan fungsi ventrikel kiri normal (termasuk pasien dengan DM), jumlah kematian dan gagal jantung berkurang. Pasien yang mendapat terapi secara acak sampai 10 hari setelah infark miokard akut yaitu 4.909 pasien yang diberi valsartan, 4.885 pasien diberi valsartan dan kaptopril serta 4.909 pasien diberi kaptopril. Dalam percobaan *double-blind*, dibandingkan efek valsartan, kaptopril, dan kombinasi dari keduanya pada kematian pasien. Selama 24,7 bulan terdapat 979 pasien pada kelompok valsartan meninggal, 941 pasien pada kelompok keduanya dan 958 pasien pada kelompok kaptopril. HR valsartan : captopril =

1,00, interval kepercayaan = 0,90-1,11, $P = 0,98$ dibandingkan dengan HR captopril = 0,98, batas kepercayaan 97,5 = 0,89-1,09, $P = 0,73$. Kaptopril menurunkan angka kematian dan kesakitan akibat kardiovaskuler, tetapi peran valsartan pada pasien tersebut tidak diketahui (Kaul *et al.*, 2013). Penelitian dari Yusuf *et al* (2008) bahwa penggunaan ACE *inhibitor* harus hati-hati pada pasien AMI, karena dapat mengakibatkan hipotensi atau disfungsi ginjal. Pada pasien dengan disfungsi ginjal yang signifikan, maka sebelum memulai *inhibitor* ACE atau ARB dengan cara mengevaluasi kembali kadar kreatinin untuk menstabilkan ginjal tersebut. ARB dapat menggantikan *inhibitor* ACE dengan manfaat yang sama (Yusuf *et al.*, 2008). Penelitian dari Pfeffer *et al* (2003), menyatakan bahwa penggabungan inhibitor ACE dan ARB dapat menyebabkan peningkatan efek samping (Pfeffer *et al.*, 2003).

f. Anti Kolesterol (golongan statin)

Statin dapat memperbaiki fungsi endotel, menstabilkan plak, mengurangi pembentukan trombus, bersifat anti inflamasi, dan mengurangi oksidasi lipid. Statin sebaiknya diteruskan untuk mendapatkan keuntungan terhadap kelangsungan hidup jangka panjang (Muchid dan Panjaitan, 2006). Obat golongan statin dikontraindikasikan pada pasien dengan penyakit hati yang aktif, pada pasien yang hamil dan menyusui. Efek samping miosis yang reversibel merupakan efek samping yang jarang tapi bermakna. Statin juga dapat menyebabkan sakit kepala, perubahan nilai fungsi ginjal dan efek saluran cerna (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2000). Dosis untuk obat golongan statin yaitu simvastatin 40 mg/hari, pravastatin 40 mg/hari, dan atorvastatin 10 mg/hari (Muchid dan Panjaitan, 2006).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Cannon *et al* (2002) bahwa terapi statin pada pasien dengan SKA mengurangi kejadian *infark* miokard berulang, kematian penyakit jantung koroner dan stroke. Pasien SKA yang berisiko tinggi memperoleh manfaat lebih dalam mengurangi kejadian AMI dari statin dosis tinggi, seperti atorvastatin yang kadar LDL lebih dari 50% (Cannon *et al.*, 2002). Diantara 1.825 pasien yang telah diteliti selama empat bulan, 91% LDL mencapai target 100 mg/dl. LDL antara 80-100 mg/dl (14%), 60-80 mg/dl

(31%), 40- 60 mg/dl (34%) dan 40 mg/dl (11%). Kelompok LDL 40 mg/dl dan 40-60 mg/dl memiliki kejadian jantung (kematian, MI, stroke, iskemia berulang dan revaskularisasi) lebih sedikit dibandingkan dengan pasien yang diobati sampai mencapai LDL 80 hingga 100 mg/dl. Pengobatan dengan 80 mg atorvastatin menghasilkan (*rasio hazard* = 0,78, 95% *confidence interval* = 0,67-0,91, $p = 0,002$) (Stone *et al.*, 2014).

Meta-analisis oleh Cannon *et al* (2002), membandingkan statin dosis tinggi dan dosis standar dalam penyakit arteri koroner menunjukkan bahwa 16% pengurangan kematian koroner atau MI selama periode pengobatan 2 sampai 5 tahun, ditemukan 83% dari pasien dengan elevasi non-ST-segmen sindrom koroner akut yang berisiko tinggi dirawat di rumah sakit yang menerima terapi statin. Sedangkan penggunaan statin dengan rawat jalan ditemukan 63% dari pasien dengan penyakit jantung koroner dan 44% dari pasien yang tetap menggunakan statin dalam jangka panjang. Penggunaan jangka panjang yang konsisten dikaitkan dengan penyesuaian *ratio hazard* 0,52 (95% batas kepercayaan = 0,42-0,65). Dengan demikian, meskipun temuan Cannon *et al* menunjukkan manfaat statin dosis tinggi namun dalam praktik klinis yang sebenarnya akan membutuhkan pemahaman tentang penyebab kurangnya perawatan dan sistem pendekatan yang luas untuk meningkatkan kepatuhan pasien terhadap resep dan kepatuhan pasien untuk terapi.

g. Antikoagulan

1) UFH (*UnFractionated Heparin*)

Heparin adalah suatu glikosaminogen yang terdiri dari berbagai rantai polisakarida yang berbeda panjangnya dengan aktifitas antikoagulan yang berbeda-beda. Karena adanya ikatan protein yang berubah-ubah maka pada pemberian selalu perlu pemeriksaan laboratorium untuk memastikan dosis pemberian cukup efektif (Rilantono, 2012).

2) LMWH (*Low Molecular Weight Heparin*)

LMWH dibuat dengan melakukan depolimerasi rantai polisakarida heparin. Kebanyakan mengandung sakarida kurang dari 18 dan hanya bekerja pada faktor Xa, sedangkan heparin menghambat faktor Xa dan thrombin.

Dibandingkan dengan UFH, LMWH mempunyai ikatan terhadap protein plasma kurang, bioavailibilitasnya lebih besar dan mudah dinetralisir oleh faktor 4, lebih besar pelepasan *tissue factor pathway inhibitor* dan kejadian trombositopenia lebih sedikit (Trisnohadi, 2006).

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Goodman *et al* (2000) bahwa pemberian LMWH secara *subkutan* mudah diserap. Antikoagulan dari LMWH tidak memerlukan pemantauan rutin. Enoxaparin diberikan 1 mg/kg setiap 12 jam untuk pasien SKA. Pasien dengan gangguan fungsi ginjal (CrCl <30 mL per menit) yang merupakan temuan umum pada pasien yang lebih tua, dosis harus dikurangi menjadi 1 mg/kg sekali sehari serta diberikan UFH sebagai alternatif. Perhitungan ClCr pada pasien dengan terapi enoxaparin harus dipertimbangkan. Pada pasien dengan UAP, tingkat kejadian iskemik berulang secara signifikan akan berkurang dengan pemberian terapi enoxaparin dalam jangka waktu yang singkat (Goodman *et al.*, 2000) .

Berdasarkan penelitian yang dilakukan oleh Mehta *et al* (2007) bahwa fondaparinux diserap dengan baik ketika diberi *subkutan* dan memiliki waktu paruh 17 jam yang memungkinkan pemberian sekali sehari. Karena diekskresikan oleh ginjal, jika ClCr kurang dari 30 mL/menit maka kontraindikasi. Pada pasien SKA, fondaparinux diberikan setiap hari 2,5 mg dan dilanjutkan selama rawat inap (Mehta *et al.*, 2007).

Penelitian dari Steg *et al* (2010) bahwa pemberian fondaparinux pada pasien dengan SKA diberikan secara *subkutan* 2,5 mg/hari atau enoxaparin 1 mg/kg dua kali sehari selama 8 hari. Perdarahan kurang terjadi pada saat diberikan fondaparinux. Fondaparinux digunakan sendiri pada pasien yang menjalani PCI untuk mencegah trombosis kateter dan antikoagulan dengan aktivitas anti-IIa juga diberikan. Dosis UFH pada saat PCI yaitu 85 IU/kg. Jika inhibitor GP IIb/IIIa digunakan bersamaan, maka dikurangi menjadi 60 IU/kg (Steg *et al.*, 2010).

Penyelidikan *the efficacy and safety of subcutaneous enoxaparin in non-Q Wave coronary events* (ESSENCE) yang membandingkan enoksaparin dan UFH. Terapi diberikan selama 2-8 hari. Penyelidikan ini membuktikan bahwa *end point infark* jantung atau angina telah berkurang pada saat diberikan enoksaparin

dibandingkan UFH pada hari ke-14 (kekerapan 16,6% vs 19,8%; $p = 0,016$) dan pada hari ke-30 (19,8% vs 23,3%, $p = 0,016$). Manfaat ini masih dijumpai setelah 1 tahun dan kekerapan tersebut lebih rendah 3,7% pasien ($p=0,22$) (Kaul, 2000).

Rekomendasi ACC/AHA yang baru tahun 2002, menganjurkan untuk memberikan klopido-rel bersama aspirin pada semua pasien SKA. Serta dianjurkan pemberian LMWH untuk menggantikan peran heparin pada semua pasien SKA. Pada SKA yang mempunyai risiko tinggi perlu dipertimbangkan secara dini. Dari beberapa penelitian menganjurkan untuk pasien IMA yang diberi terapi fibrinolitik juga diberi tambahan enoksaparin dan aspirin.

3. Pengobatan Rasional

Penggunaan obat yang tidak tepat, tidak efektif, tidak aman dan juga tidak rasional, saat ini menjadi masalah tersendiri dalam pelayanan kesehatan, baik di negara maju maupun negara berkembang. Penggunaan obat yang tidak tepat jika risiko yang mungkin terjadi tidak imbang dengan manfaat yang diperoleh dari obat tersebut. Latar belakang penyebab terjadinya masalah penggunaan obat bersifat kompleks karena berbagai faktor ikut berperan, ini mencakup faktor yang berasal dari dokter, pasien, sistem dan sarana yang kurang memadai. Untuk menjamin penggunaan obat yang tepat, semua profesional kesehatan harus mewaspadai 5 hal yang harus tepat dalam pemberian obat yaitu tepat pasien, tepat obat, tepat dosis, tepat rute pemberian dan tepat waktu pemberian (Badan Pengawasan Obat dan Makanan, 2008).